

---

# BREVET D'INVENTION

---

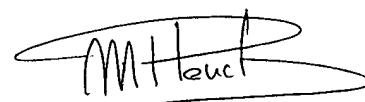
## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 JAN. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
 national de la propriété industrielle  
 Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

INSTITUT  
 NATIONAL DE  
 LA PROPRIETE  
 INDUSTRIELLE

SIEGE  
 26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
 75800 PARIS cedex 08  
 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260399

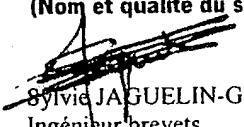
Réservé à l'INPI REMISE DES PIÈCES DATE 05 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 NOV. 2002 Vos références pour ce dossier (facultatif) 12911 - gantac		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____ / _____ / _____ Demande de brevet initiale _____ N° _____ Date _____ / _____ / _____ ou demande de certificat d'utilité initiale _____ N° _____ Date _____ / _____ / _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____ / _____ / _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue 12, place de La Défense		
	Code postal et ville 92415 COURBEVOIE Cedex		
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISES EN ORDRE  
RÉGISTRE  
DATE NOV 2002  
LIEU 75 INPI PARIS  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Réserve à l'INPI

0213805

DB 540 W /260899

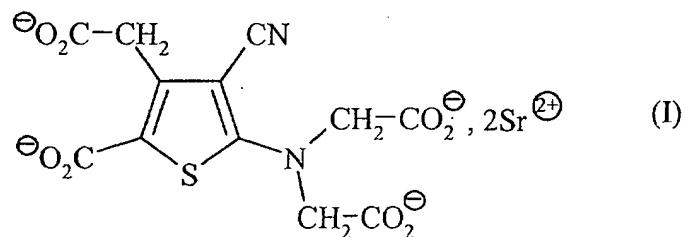
<b>6 MANDATAIRE</b> Nom JAGUELIN-GUINAMANT Prénom Sylvie Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):	
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur brevets	

La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique a été décrit dans le brevet EP 0 415 850. Ses propriétés anti-ostéoporotiques permettent son utilisation des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Il peut également être utilisé dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique possède d'autre part des propriétés antiarthrosiques qui le rendent utile dans le traitement de l'arthrose comme décrit dans le brevet EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement découvert que le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique de formule (I) ainsi que ses hydrates possède des propriétés gastroprotectrices permettant son utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales :



En effet, il a été montré dans une étude clinique que le composé de formule (I) dénommé également ranélate de strontium permettait d'améliorer significativement les douleurs 20 gastriques.

Ce résultat est d'autant plus surprenant que lors d'une étude *in vivo* réalisée avec un autre sel de strontium (le chlorure de strontium), il a été observé que le chlorure de strontium provoquait chez des animaux traités des lésions superficielles hémorragiques très rapidement.

5 L'homme du métier n'aurait ainsi sans doute pas imaginé qu'un autre sel de strontium, en l'occurrence le ranélate de strontium permettrait d'obtenir l'effet inverse.

Ces résultats tout à fait surprenants permettent donc d'envisager l'utilisation du ranélate de strontium et de ses hydrates pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des douleurs gastro-duodénales et notamment des gastrites et des duodénites 10 et de toutes les inflammations de la muqueuse de l'estomac qu'elles soient aiguës ou chroniques.

15 Les gastrites et duodénites correspondent à des états d'irritation de la muqueuse digestive qui s'accompagnent de douleurs abdominales quotidiennes rythmées par les repas. Elles sont aggravées par différents types d'aliments ou de boissons alcoolisées. Elles peuvent précéder la survenue d'ulcères. Elles justifient l'administration de traitements divers pour protéger la muqueuse, ou diminuer la sécrétion acide.

20 Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

25 Outre le ranélate de strontium et ses hydrates éventuellement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucre, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- 5     ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

10    La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 25 mg et 6 g de ranélate de strontium par 24 heures, par exemple entre 100 mg et 4 g de produit par 24 heures.

De manière préférentielle, la dose journalière de ranélate de strontium sera de 2 g par jour.

15    **Etude clinique :**

Cette étude a été réalisée sur 1649 patients. 719 ont été traités par le ranélate de strontium, 723 ont été traités par un placebo. La durée de traitement a été de  $1101 \pm 321$  jours. La dose administrée de ranélate de strontium a été de 2 g/jour.

20    Il a été observé après traitement que les douleurs gastriques ont été significativement diminuées sur le groupe de patients traités par le ranélate de strontium comparativement au groupe de patients traités par le placebo.

**REVENDICATIONS**

- 1-** Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique ou de ses hydrates pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des douleurs œsophago-gastro-duodénales.
- 5      **2-** Utilisation selon la revendication caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des gastrites.
- 3-** Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des duodénites.

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
 75800 Paris Cedex 08  
 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

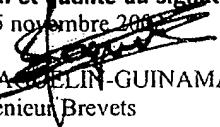
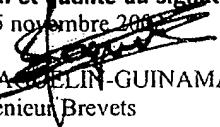
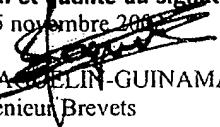
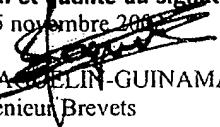
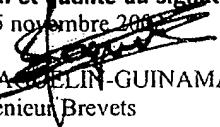
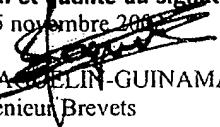
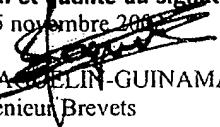
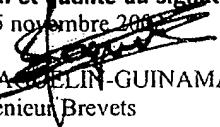
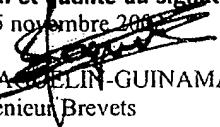
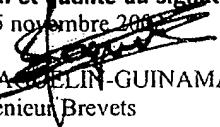
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° J. / J. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	12911-gastric																																																																						
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02/13 865																																																																						
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.																																																																							
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE																																																																							
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2">TSOUDEROS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2">Yannis</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2">238, boulevard Raspail</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>75014</td> <td>PARIS (France)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table> </td> </tr> </table></td> </tr> </table>			Nom		TSOUDEROS		Prénoms		Yannis		Adresse	Rue	238, boulevard Raspail		Code postal et ville	75014	PARIS (France)	Société d'appartenance (facultatif)				<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table> </td> </tr> </table>				Nom				Prénoms				Adresse	Rue			Code postal et ville			Société d'appartenance (facultatif)				<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table>				Nom				Prénoms				Adresse	Rue			Code postal et ville			Société d'appartenance (facultatif)				<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 5 novembre 2001  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			
Nom		TSOUDEROS																																																																					
Prénoms		Yannis																																																																					
Adresse	Rue	238, boulevard Raspail																																																																					
	Code postal et ville	75014	PARIS (France)																																																																				
Société d'appartenance (facultatif)																																																																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table> </td> </tr> </table>				Nom				Prénoms				Adresse	Rue			Code postal et ville			Société d'appartenance (facultatif)				<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table>				Nom				Prénoms				Adresse	Rue			Code postal et ville			Société d'appartenance (facultatif)				<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 5 novembre 2001  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets																									
Nom																																																																							
Prénoms																																																																							
Adresse	Rue																																																																						
	Code postal et ville																																																																						
Société d'appartenance (facultatif)																																																																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 5 novembre 2001              S. JACQUELIN-GUINAMANT,            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table>				Nom				Prénoms				Adresse	Rue			Code postal et ville			Société d'appartenance (facultatif)				<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 5 novembre 2001  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets																																																
Nom																																																																							
Prénoms																																																																							
Adresse	Rue																																																																						
	Code postal et ville																																																																						
Société d'appartenance (facultatif)																																																																							
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 5 novembre 2001  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets																																																																							